

| | | | | | |
|-----------|----------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| nº actual | nºs anteriores | información | organigrama | suscripción | patrocinadores |
| normas | cartas | consultas | foros | enlaces | inicio |

contenido

artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Miguel Ángel Ramiro, titulado [Participantes indirectos en los ensayos clínicos con medicamentos](#).

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#), [gestión](#) y [ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

noticias

Celebrado el [XXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica](#) en El Escorial, Madrid (20-22 de octubre de 2010).

foros *ICB digital*

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

nº 68 - noviembre-diciembre de 2010



Investigación clínica y bioética

Participantes indirectos en los ensayos clínicos con medicamentos

Non-direct participants in drug clinical trials

Miguel Angel Ramiro Avilés *

Instituto de Derechos Humanos «Bartolomé de las Casas», Universidad Carlos III de Madrid, Getafe, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2010

Aceptado el 23 de marzo de 2010

On-line el 13 de mayo de 2010

Introducción

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI), creados por el artículo 12 de la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica¹, y, en tanto estos se constituyen, en virtud de su disposición transitoria tercera, los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC), regulados en el artículo 60 de la Ley 19/2006, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios², y en el artículo 10 del Real Decreto 223/2004, de Ensayos Clínicos³, tienen encomendada la labor de vigilar que todas aquellas investigaciones que impliquen un procedimiento invasivo en seres humanos se desarrollen respetando los principios de igualdad y no discriminación y las libertades y los derechos fundamentales de la persona (art. 2.a de la Ley 14/2007 y art. 2.n del RD 223/2004)⁴. La Declaración de Helsinki, incorporada como criterio interpretativo de la legislación española por la Ley 19/2006, avala dicha tarea de protección, pues se afirma, en su parágrafo 9, que «la investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales» y encomienda la labor de fiscalización a los comités de ética de investigación pues, según el parágrafo 15, antes de comenzar el estudio «el protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación», el cual debe «considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que estas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta declaración». Entre las investigaciones médicas que implican un procedimiento invasivo en seres humanos, los ensayos clínicos con medicamentos (ECM) ocupan

un lugar privilegiado y es a ellos a los que exclusivamente me referiré en este trabajo, aunque los argumentos también podrían aplicarse a todas aquellas investigaciones biomédicas que puedan tener un impacto en la seguridad y bienestar de los seres humanos.

Los comités de ética de investigación y los derechos

Una tarea esencial de los CEI y los CEIC es velar por la protección de los derechos de las personas que participan en los ECM. Los derechos que se deben proteger no son solo los derechos específicos propios de un ensayo clínico (por ejemplo, a recibir información por escrito) o el derecho genérico a la protección de la salud, sino también cualesquiera otros derechos reconocidos en nuestro sistema jurídico que se pongan en juego en un ECM (por ejemplo, protección de datos de carácter personal). Por otro lado, esta tarea de protección de los derechos se realiza no solo vigilando que los documentos que componen el consentimiento informado, esto es, la hoja de información al paciente y el propio documento de consentimiento, sean claros y comprensibles, estén redactados en la lengua propia del sujeto e incorporen la información relevante sobre la naturaleza, extensión y duración de los procedimientos que se vayan a utilizar; sobre los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles; sobre las medidas para responder a acontecimientos adversos; sobre las medidas para asegurar el respeto a la vida privada y a la confidencialidad de los datos de carácter personal; sobre las medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que se sufra algún daño; y sobre la identidad del investigador responsable (art. 15 de la Ley 14/2007). Dicha protección también se realiza cuando se evalúan los aspectos metodológicos del proyecto, los criterios de exclusión y de inclusión de los pacientes, los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores, la idoneidad de las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelangel.ramiro@uc3m.es

instalaciones o la póliza del seguro o del justificante de garantía financiera del ensayo clínico (art. 60 de la Ley 19/2006 y art. 16 del RD 233/2004). Esto significa que toda la labor de los CEI y de los CEIC está dirigida a velar por la seguridad, el bienestar y la protección de la salud de las personas que participan en un ECM. En definitiva, dicha labor está protegiendo la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información de carácter personal de los sujetos que participan en los ECM.

¿Quién participa en un ensayo clínico con medicamentos? Los participantes directos y los participantes indirectos

La cuestión que deseo abordar en este trabajo es la de determinar qué tipo de participación tienen las personas que están involucradas en los ECM. Hasta ahora la mirada del legislador, de los investigadores clínicos y de los miembros de los CEIC se ha centrado en la protección de la salud, la seguridad y el bienestar de las personas que participan de manera *directa* en un ECM, olvidándose en buena medida de la salud, la seguridad y el bienestar de aquellas otras personas que participan de manera *indirecta*.

Los participantes directos

Por un lado, la persona que participa de manera *directa* en un ECM es aquella que recibe el medicamento o que forma parte del grupo control (art. 2.1 del RD 223/2004). Así, la hoja de información y el documento de consentimiento informado van dirigidos expresamente a ella y el protocolo de la investigación, por lo general, únicamente tiene en cuenta sus derechos y deberes, y los riesgos e inconvenientes que son previsibles para dicha persona. Así visto, las personas que participan de manera *directa* en un ECM son, en primer lugar, aquellas personas que expresa y voluntariamente han manifestado su deseo de participar en un ECM, después de haber sido informadas sobre todos los aspectos de este que sean relevantes para que tomen la decisión de participar. En segundo lugar, también son participantes *directos* aquellas personas que no pueden manifestar expresamente su consentimiento, bien porque son menores de edad, bien porque su situación clínica lo impide o bien porque están incapacitadas legalmente. Si bien las 3 situaciones no son exactamente análogas y sin poder detenerme en las especificidades de cada una de ellas o en los problemas éticos y jurídicos que podrían suscitar cada una de ellas, pues me llevaría demasiado tiempo y no es el objeto de este trabajo, baste decir, en líneas generales, que en esos 3 casos el consentimiento se expresa a través de las personas que sean sus padres, sus representantes legales o que estén vinculadas a ella por razones familiares o de hecho. Dicho consentimiento por representación no significa en ningún caso que las personas representadas no participen en la toma de decisión porque, por desarrollar brevemente un único supuesto, en el caso de los menores de edad, cuando son mayores de 12 años, la redacción de la hoja de información debe estar adecuada a su capacidad de entendimiento, deben dar su *consentimiento* y pueden negarse a ser incluidos en un ECM cuando sean capaces de formarse una opinión en función de la información recibida (art. 7.3.a del RD 223/2004). Este tipo de consentimiento es especial, ya que no es suficiente para involucrarse en un ECM, pero si no se manifiesta, el consentimiento del representante tampoco es suficiente para involucrar al menor en el ensayo clínico.

Los participantes indirectos

Por otro lado, los participantes indirectos son aquellos que sin recibir el medicamento o ser grupo control pueden llegar a sufrir algún tipo de daño que tiene su causa en un ECM. Los participantes indirectos se dividen en 2 grupos, el primero de los cuales estaría formado por los fetos, que, según la definición incluida en el artículo 3.º de la Ley 14/2007, son embriones con apariencia humana y con sus órganos formados, que van madurando desde los 57 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener, hasta el momento del parto. En el segundo grupo estarían aquellas personas que se ven afectadas por el ECM en el que de manera directa participa una persona con la que conviven de forma habitual. Se trata, en este caso, o bien de personas identificadas a las que la participación directa en un ECM de una tercera persona con la que conviven de manera habitual les va a suponer un daño normativamente relevante al verse afectado el ejercicio de algún derecho, o bien de personas sin cuya intervención, más allá del hecho de otorgar el consentimiento por representación, el ECM no va a poder realizarse.

A la vista de lo anterior, no se puede considerar que la sociedad *como tal* o que una persona identificable sean participantes indirectos en los ECM. La primera opción, la sociedad *como tal*, no puede tener relevancia normativa, pues aunque es cierto que cualquier comportamiento realizado por una persona puede afectar al conjunto de la sociedad, los posibles daños que un ECM puede causar a la misma ya se cubren por el *principio de precaución* (artículo 2.º de la ley 14/2007), el cual es adoptado en muchas normas jurídicas tanto a nivel nacional como internacional y sirve de guía para aquellos casos en que no existe certeza científica o los riesgos son desconocidos. La segunda opción, una persona identificable, tampoco puede tener relevancia normativa, ya que se requerirían plazos o actividades desproporcionadas para determinar su identidad, haciendo inviable cualquier tipo de investigación clínica.

El feto

El feto no tiene vida independiente del claustro materno y la participación directa en un ECM de la mujer en la que se está produciendo la gestación puede causarle un daño. De ahí que el legislador haya dispuesto normas que lo protegen limitando la autonomía de la voluntad de dicha mujer mediante una serie de condiciones objetivas, tales como la obtención de conocimiento útil y relevante sobre el embarazo, la imposibilidad de realizar investigaciones de eficacia comparable en mujeres que no estén embarazadas y la reducción al mínimo de los riesgos previsibles para la salud del feto (art. 19 de la Ley 14/2007 y art. 6.3 del RD 223/2004). Dicha limitación se debe a que el artículo 15 de la Constitución protege el derecho a la vida, lo cual implica que no se puede desprotegerla en aquella etapa de su proceso que no solo es condición para la vida independiente del claustro materno, sino que es también un momento del desarrollo de la vida misma. La vida del feto, en cuanto este encarna un valor fundamental (la vida humana), constituye un bien jurídico cuya protección encuentra en el artículo 15 su fundamento constitucional. Esta protección implica para el Estado, en primer lugar, la obligación de abstenerse de interrumpir o de obstaculizar el proceso natural de gestación, y, en segundo lugar, la obligación de establecer un sistema legal para la defensa de la vida que suponga una protección efectiva de la misma. Ello no significa que dicha protección haya de tener un carácter absoluto, pues, como sucede en relación con todos los bienes y derechos constitucionalmente reconocidos, en determinados supuestos puede y aún debe estar

sujeta a limitaciones. En este sentido, el legislador puede tomar en consideración situaciones características de conflicto que afectan de una manera específica a un ámbito determinado. Tal es el caso de los supuestos en los cuales la protección del feto, como bien constitucionalmente protegido, entra en colisión con derechos relativos a valores constitucionales muy relevantes, como la vida y la dignidad de la mujer, en una situación que no tiene parangón con otra alguna, dada la especial relación del feto respecto de la madre. Se trata de un conflicto grave con unas características muy singulares, que no puede contemplarse tan solo desde la perspectiva de los derechos de la mujer o desde la protección del feto. Por ello, en la medida en que no puede afirmarse de ninguno de ellos su carácter absoluto, es obligatorio ponderar los bienes y derechos en función del supuesto planteado, tratando de armonizarlos si ello es posible o, en caso contrario, precisando las condiciones y los requisitos en que podría admitirse la prevalencia de uno de ellos (Sentencia del Tribunal Constitucional 53/1985, de 11 de abril). De lo anterior se deduce que si se cumplen las condiciones objetivas antes señaladas, una mujer embarazada puede participar en un ECM, ya sea con o sin beneficio potencial para ella.

Las personas que se ven afectadas por el ECM en el que de manera directa participa una persona con la que conviven habitualmente

Por lo que se refiere a este grupo, lo dividiré a su vez en 2 subgrupos: el primero estará formado por aquellas personas que debido a su participación indirecta pueden sufrir un daño causado por el ECM y el segundo grupo se formará por aquellas personas que a pesar de su participación indirecta son indispensables para realizar un ECM.

Las personas que debido a su participación indirecta pueden sufrir un daño causado por el ECM

Este primer subgrupo estaría formado, a su vez, por 2 casos: el primero sería el de los niños que están siendo amamantados durante la participación directa de la mujer que lo amamanta en un ECM; el segundo sería el de las mujeres que se quedan embarazadas durante la participación directa de su pareja en un ECM.

Los niños que están siendo amamantados

En este caso, al igual que se ha señalado con los fetos, el legislador ha considerado que es necesaria una limitación de la autonomía de la voluntad de la mujer que amamanta al niño y para ello ha establecido una serie de condiciones objetivas que deben cumplirse antes de autorizar su inclusión en un ECM. Así, si el ECM no tiene un beneficio potencial directo para ella, tanto en el RD 223/2004 como en la Ley 14/2007 se establece que su participación está supeditada a que se concluya que no supone ningún riesgo previsible ni para su salud ni para la del niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre la lactancia (art. 6.3 del RD 223/2004 y art. 19 Ley 14/2007). Curiosamente, ni en el Real Decreto ni en la Ley se contempla expresamente la posibilidad de que la mujer que está amamantando participe en un ensayo clínico con un beneficio potencial para ella. Son los promotores de los ECM quienes en los protocolos de la investigación limitan en muchas ocasiones esta participación por los posibles riesgos que puede entrañar y los daños que se pueden causar al administrarse el medicamento en investigación por la leche materna.

Las mujeres que se quedan embarazadas durante la participación directa de su pareja en un ECM

Si tuviera que escribir una breve nota clínica de este grupo, el caso típico sería el de una mujer fértil (supongamos que es mayor

de edad) que convive de manera habitual con un varón (con el que mantiene relaciones sexuales), el cual participa de manera directa en un ensayo clínico con un medicamento en investigación cuyos efectos en los fetos o en la línea germinal son desconocidos. Dicha mujer se ha quedado embarazada pese a utilizar (o por no haber utilizado) los métodos anticonceptivos médicamente aceptados en el protocolo del ensayo.

Este supuesto de hecho no se contempla en la legislación española pues, como se ha visto, en ella solo se refiere la participación directa de las mujeres embarazadas, esto es, el reclutamiento directo de mujeres gestantes para participar en investigaciones biomédicas.

Pues bien, a diferencia de lo que ocurre en la legislación, los promotores de los ensayos clínicos sí contemplan la posibilidad de que se produzca durante el ECM tanto el embarazo de una mujer que participa de manera directa cuanto el embarazo de una mujer que participa de manera indirecta. Así, en las hojas de información de los ECM se advierte a las personas que participan de manera directa, ya sean varones o mujeres, de los riesgos y daños previsibles que están asociados al embarazo o a la lactancia. La información que se proporciona se suele centrar en los riesgos para el feto, en las lesiones causadas a animales, en la presencia del medicamento en la leche materna, en la prohibición de participar si la mujer está embarazada o piensa quedarse embarazada, en los métodos anticonceptivos médicamente aceptados, en la obligación de informar al médico responsable del estudio si se ha producido o se sospecha que se ha producido el embarazo. En caso de que se produjese tal evento, entonces la hoja de información, no siempre y no en todos los casos, se refiere a que el médico encargado de la investigación comentará *las distintas opciones disponibles* (casi nunca se alude expresamente a la interrupción voluntaria del embarazo), para a continuación pedir permiso con el fin de seguir la evolución del embarazo y el estado de salud del recién nacido.

Aunque es un paso importante ya que el promotor es consciente de la posibilidad de que produzca un daño, lo cual le lleva a adoptar esta prevención, dicha información no es suficiente, pues no ayuda a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad, y va dirigida exclusivamente a las mujeres que participan de manera directa en el ensayo clínico. Esto hace que la situación de la mujer que participa de manera indirecta en el ensayo clínico sea mucho más vulnerable, pues a la precariedad de la información se suma que la información anterior no va dirigida a ella, sino al varón que participa de manera directa.

Podría considerarse que la referencia a *las distintas opciones disponibles* ya es suficiente porque una de las opciones disponibles en el sistema jurídico español es la interrupción voluntaria del embarazo. Dicha opción está disponible ya que la mujer gestante se encontraría dentro de los supuestos legalmente admitidos en España (graves anomalías en el feto o anomalías fetales incompatibles con la vida) para que se pueda interrumpir un embarazo sin incurrir en el tipo penal de aborto (art. 15 de la Ley Orgánica 2/2010, de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo⁵). En mi opinión, la referencia a *las distintas opciones disponibles* es insuficiente ya que la información escrita que recibe no le ayuda a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.

Por lo anterior, en los protocolos de los ECM, cuando se informa del riesgo de embarazo, debería incluirse una información escrita más explícita y detallada sobre el derecho que tiene la mujer que participa de manera directa o indirecta en un ECM de interrumpir su gestación por las posibles graves malformaciones que pueda llegar a tener el feto causadas por el medicamento en investigación. Debería también exigirse que el promotor del ensayo garantizase el ejercicio de ese derecho financiando en su caso, la intervención en una clínica privada que se encuentre

próxima al domicilio de la mujer implicada. En cuanto al derecho a la objeción de conciencia a la práctica de intervenciones médicas que tengan como finalidad la interrupción voluntaria del embarazo, cabe señalar que ese derecho no alcanza ni a la información clínica ni a la información asistencial relacionada con la interrupción voluntaria del embarazo, sino que solo alcanza a la realización directa de la intervención quirúrgica destinada a realizar dicha interrupción. Por lo tanto, los profesionales sanitarios que participen en un ECM no podrían alegar objeción de conciencia a la hora de informar sobre el derecho que tienen las mujeres que de manera directa o indirecta participan en el ensayo clínico a interrumpir voluntariamente su embarazo debido a las graves anomalías en el feto o anomalías fetales incompatibles con la vida que pueden haberse producido en el feto.

No deben escatimarse palabras ni recursos cuando se está tratando de informar sobre el ejercicio de un derecho. Dichas palabras no se escatiman, y posiblemente tampoco los recursos, cuando se trata de dar información a la mujer que de manera directa o indirecta participa en un ECM y que decide continuar con la gestación.

Por otro lado, en el caso de las mujeres que participan de forma indirecta en el ECM, la información sobre el derecho a interrumpir la gestación por las posibles graves malformaciones que pueda llegar a tener el feto causadas por el medicamento en investigación debe ir dirigida directamente a ellas mediante una hoja de información específica que se encuentre separada de la hoja de información dirigida a la persona que participa de forma directa en el ECM. Esto permitiría eliminar de la hoja de información de la persona que participa de forma directa en el ECM, en el caso de que sea un varón, la obligación que tiene esta persona de informar sobre la sospecha de que se ha producido un embarazo. Aunque esta comunicación se justifica éticamente en el principio de no maleficencia, dicho principio colisiona con el principio de autonomía, pues está justificando una intromisión ilegítima en datos de carácter personal referidos a la intimidad personal y familiar de la mujer.

Las mujeres que conviven habitualmente con un varón que participa de manera directa en un ECM no solo no reciben información directa alguna sobre los posibles y previsibles riesgos y daños que puede acarrear el ensayo, sino que tampoco se les solicita consentimiento para que una tercera persona, el varón que participa de manera directa, desvele datos de carácter personal sobre su estado de salud.

No obstante, la obligación de informar a las personas que participen de forma indirecta en un ECM de los riesgos e inconvenientes que les puedan afectar por la participación directa de la persona que conviva, no se está solicitando su consentimiento o asentimiento respecto de la decisión de esta de participar en el ECM.

Las personas que a pesar de su participación indirecta son indispensables para realizar un ECM

Si en este caso se tuviera que escribir una breve nota clínica, el caso sería el de una persona que es el apoyo necesario para que una tercera persona con una edad muy corta o muy avanzada, con un determinado tipo de enfermedad (por ejemplo, Alzheimer) o con un determinado tipo de discapacidad (por ejemplo, intelectual) pueda participar de manera directa en un ECM. Sin la participación de esta persona de apoyo, el ECM sería inviable, lo cual podría suponer que esas terceras personas siempre fuesen excluidas, lo cual, en mi opinión, significaría que se les estuviese privando del derecho a disfrutar de los posibles progresos de la ciencia y de sus aplicaciones (art. 15.1.b del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales) al no desarrollarse medicamentos específicos para esa población y

las enfermedades propias que les afectan dada su edad, enfermedad o discapacidad. La exclusión sistemática puede evitarse previendo la necesidad de contar con la presencia de esas personas de apoyo, lo cual constituiría un ajuste razonable para el protocolo del ECM, no sería una carga desproporcionada y permitiría que dichas personas gocen en igualdad de condiciones con los demás de los mismos derechos y libertades fundamentales.

Ni el RD 223/2004 ni la Ley 14/2007 contemplan la participación de apoyos necesarios en los ECM, pues solo se centran en la obtención del consentimiento por representación. La edad, el tipo de enfermedad o el tipo de discapacidad que tenga la persona que participa de manera directa en un ECM afecta no solo antes de empezar la investigación clínica sino también durante la misma. La participación indirecta de las personas de apoyo va a tener una importancia capital en el desarrollo del ECM, pues de ellas va a depender que la persona que participa de manera directa cumpla con todas o una parte importante de las obligaciones que dimanen del protocolo (administrar el medicamento en investigación, devolver el medicamento en investigación no utilizado, acudir a las visitas periódicas programadas, cumplimentar cuestionarios de calidad de vida, escribir un diario, informar de los cambios en el estado de salud). Esto lo saben muy bien los promotores de los ECM, por lo que en los protocolos y las hojas de información no se incluyen solo referencias al consentimiento por representación, sino también a la presencia de asistentes personal que son los apoyos necesarios y a las obligaciones que dichos asistentes tienen.

Desde la óptica de los derechos, la presencia de apoyos necesarios se justifica por la necesidad de hacer accesible el ejercicio de los derechos en igualdad de condiciones, pero esta presencia puede plantear un problema cuando se trata de asistentes personales que, como ocurre en muchas ocasiones, no están legitimados para proporcionar información de carácter personal relativa al estado de salud del sujeto al que apoyan y que es quien participa de manera directa en un ECM. No obstante, su necesidad, al igual que en el caso anterior, tampoco se está solicitando el consentimiento o asentimiento de las personas de apoyo respecto de la decisión de la persona que va a participar de forma directa en el ECM, la cual puede consentir por sí misma o por representación.

Tanto el RD 223/2004 como la Ley 14/2007 contemplan como uno de los derechos específicos en la investigación biomédica el respeto a la intimidad y a la protección de los datos de carácter personal, y la Ley 41/2002, Básica de Reguladora de Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica⁶, señala en el artículo 5 que el titular del derecho a la información es el o la paciente y que también serán informadas las personas vinculadas a él o ella, por razones familiares o de hecho, en la medida que el o la paciente lo permita de manera expresa o tácita, o, según criterio del médico que le asiste, por carecer de capacidad para entender la información a causa de su estado físico o psíquico. En caso de incapacidad legal, además de informar al representante legal, el o la paciente recibirá información de modo adecuado a su capacidad para entenderla. Así las cosas, las personas que son titulares del derecho a la información asistencial coinciden con las personas que pueden consentir que se realice una intervención médica, y se entiende, a pesar del tenor de la ley (art. 2.5 de la Ley 41/2002), que quien puede recibir información asistencial y puede consentir una intervención médica también está legitimado para dar información asistencial.

Pues bien, a la vista de lo anterior, si la persona de apoyo no coincide con alguna de las personas que pueden otorgar el consentimiento por representación o con uno de los titulares del derecho a la información, debería buscarse el mecanismo legal

idóneo para que aquélla esté debidamente autorizada para recibir y dar información asistencial, y debidamente informada mediante un documento específico de las obligaciones que dimanen de la participación directa en un ECM de la persona a la que apoyan. La situación en la que se encuentran estos asistentes personales no sería aceptable desde el punto de vista de los derechos, ya que aunque su presencia es necesaria para que esas categorías de personas puedan ejercer un derecho en igualdad de condiciones que el resto de ciudadanos, ello no justifica la violación de la intimidad personal desvelando datos relativos a la salud de aquéllas.

En conclusión, los CEI y los CEIC, si quieren cumplir con su tarea de proteger los derechos de las personas que participan en los ECM, deberían tener en cuenta la presencia tanto de participantes directos cuanto de participantes indirectos, evaluando los riesgos y beneficios de ambos, y contando con el consentimiento/asentimiento de ambos. En la actualidad dicha presencia no es advertida, por lo que hay personas que pueden sufrir daños y menoscabos en su salud, seguridad y bienestar. Esa situación deberá corregirse estableciendo normativamente la obligación de tener en cuenta su situación en los protocolos de los ECM de tal forma que hubiera hojas de información y documentos de consentimiento específicos y diferenciados para los posibles participantes indirectos, logrando de esa manera que todas las personas que participan sean tratadas con igual dignidad.

Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a los Comités Éticos de Investigación Clínica. El objetivo de ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar, Roche Farma y Astra Zeneca.

Financiación

Este trabajo se enmarca en las actividades del proyecto *El tiempo de los derechos* del programa Consolider-Ingenio 2010 financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (CSD2008-00007) y del proyecto de investigación «Impacto de la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad en el ordenamiento jurídico Español» (DER2008-03418) financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE n° 159, de 4 de julio de 2007. p. 28826–8.
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE n° 178, de 27 de julio de 2006. p. 28122–5.
3. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los Ensayos Clínicos on Medicamentos. BOE n° 33, de 7 de febrero de 2004. p. 5429–3.
4. Ramiro Avilés MA. Impacto de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica en los ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:783–6.
5. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de Salud Sexual y Reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo. BOE n° 55, de 4 de marzo de 2010. p. 21001–4.
6. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica de Reguladora de Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica. BOE n° 274, de 15 de noviembre de 2002. p. 40126–2.

revisiones bibliográficas

metodología

- Ioannidis J, Karassa F. The need to consider the wider agenda in systematic reviews and meta-analyses. *BMJ* 2010;341:762-5.

Una compañía poderosa desarrolla un prometedor blockbuster, es decir un fármaco con ventas importantes (generalmente, se dice, de por lo menos 1.000 M\$ al año). Cuantas más enfermedades consten entre las indicaciones cuando se apruebe el fármaco, mayores serán las ventas. Por lo tanto la compañía pone en marcha ensayos clínicos en muchas indicaciones diferentes. Se crean comités “independientes” que realizan análisis intermedios y que fijan normas para decidir si hace falta detener cada ensayo antes de tiempo, con el fin de evitar perjudicar a las personas tratadas con placebo, en caso de que el fármaco se muestre eficaz. Entonces, en algunos ensayos se observan efectos beneficiosos estadísticamente significativos, por lo que son detenidos de manera precoz y el fármaco es aprobado para las correspondientes indicaciones. Todo esto parece normal, justo y equilibrado. Pero no lo es. Se puede demostrar que el fármaco no es tan eficaz como estos ensayos muestran, y en ocasiones no es en absoluto eficaz.

Esta paradoja se explica por dos razones. La primera, que el fármaco es evaluado en muchas indicaciones, y la segunda, que los primeros ensayos han sido detenidos de manera precoz.

Respecto a la primera de estas razones, se recuerda que si se evaluara un fármaco totalmente ineficaz para 20 indicaciones, por azar es probable que se demuestre un efecto estadísticamente significativo ($p < 0,05$) para una de ellas. Si se evalúan 10 variables diferentes en cada indicación, es de esperar que por lo menos una muestre una diferencia estadísticamente significativa para casi la mitad de las indicaciones, incluso en ausencia total de sesgo de publicación.

Respecto a la segunda, se recuerda que una investigación empírica de 91 ensayos que habían sido detenidos de manera prematura demostró que por término medio la magnitud del efecto promedio verdadero era sólo de un 70% del sugerido por los primeros ensayos, y de menos de la mitad cuando los ensayos detenidos habían registrado menos de 200 acontecimientos de la variable principal. Esta exageración del efecto es un ejemplo de regresión a la media: cuando se seleccionan efectos porque cruzan un límite de significación estadística, es de esperar que la magnitud del efecto esté hinchada.

Por la misma razón, cuando un nuevo fármaco es evaluado en varios ensayos clínicos simultáneos en indicaciones diferentes o bien similares entre sí, los detenidos de manera precoz que son publicados en primer lugar pueden sobreestimar la magnitud del efecto del tratamiento. Los ensayos en los que no se aprecia tal efecto de gran magnitud no cumplen el criterio para decidir su detención, de modo que son proseguidos y completados, y son publicados más tarde.

Esto no significa que un fármaco que se muestra eficaz en un ensayo clínico detenido de manera precoz sea completamente ineficaz. No obstante, si su eficacia es por ejemplo de la mitad de la inicialmente estimada, las evaluaciones de su relación beneficio/riesgo y beneficio/coste serán muy diferentes.

La solución a este problema es examinar el programa completo de desarrollo clínico del fármaco. Tradicionalmente los metanálisis y revisiones sistemáticas se han centrado en una intervención cada vez. Además, se basan en resultados publicados, o en el mejor de los casos en resultados de ensayos todavía no publicados, pero ya finalizados.

Cuando se efectúa una revisión sistemática se debe ser consciente de la amplitud, la fecha de obtención y la profundidad de todas las pruebas disponibles sobre el fármaco revisado. Se debe tener en cuenta la amplitud y diversidad de su programa de desarrollo, se debe aplicar prudencia a la interpretación de los resultados de ensayos clínicos detenidos de manera prematura, y se debe considerar la profundidad de los resultados obtenidos para cada indicación.

- Kraemer HC, Frank E. Evaluation of comparative treatment trials. *JAMA* 2010;304:683-4.

Interesante artículo de reflexión sobre la importancia de los resultados de los ensayos clínicos, en el sentido de ofrecer, no sólo los resultados de efectos beneficiosos y riesgos de manera aislada del contexto clínico del paciente, sino de una manera global e integrada.

gestión

- Cohen D. European Medicines Agency tightens rules on experts' interaction with drug industry. *BMJ* 2010;341:855.

La EMA ha comenzado a aplicar nuevas normas sobre las relaciones de sus expertos con las compañías farmacéuticas.

Se prevé limitar seriamente el papel de los consultores con intereses financieros o miembros de un comité asesor de una compañía.

Estas personas rellenarán una declaración de conflictos de intereses, que serán puntuada en una escala de "riesgo" sobre sus relaciones con la industria. También se considerarán los pagos realizados por compañías a estos consultores, así como su participación como "investigadores" en ensayos clínicos promovidos por compañías farmacéuticas.

Sin embargo, estos consultores con relaciones financieras con compañías no serán totalmente excluidos de los procedimientos de evaluación. Se crea una nueva figura de "testigo experto", que se limitará a testificar y dar información y consejo especializados así como a contestar preguntas.

Las nuevas medidas entrarán en vigor en 2011. Se calcula que hay por lo menos 28 personas que trabajan para la EMA que, según las nuevas normas, no podrán actuar como expertos.

En el pasado la EMA había sido criticada a causa de su opacidad en relación con los conflictos de intereses. El año pasado la revista *Prescrire* y el *Medicines in Europe Forum* analizaron 81 peticiones de información realizadas a la EMA (antigua EMEA) entre 2005 y 2008 (*Revue Prescrire* 2009;29:534-40) y concluyó que la transparencia era "limitada en lo relativo a conflictos de intereses".

La EMA se ha comprometido a publicar online las declaraciones de conflictos de intereses de todos los miembros y expertos de sus comités. También examinará "de manera proactiva" las declaraciones de intereses de los expertos antes de que comiencen a trabajar para la Agencia.

Estas modificaciones han sido promovidas por el director ejecutivo de la EMA, Thomas Lonngren, a pesar de las Fuertes presiones de cabildeo (*lobbying*) político de altos funcionarios y expertos de algunos países y por grupos de pacientes. [Atención a esta frase: ¿Qué funcionarios? ¿Qué expertos? ¿De qué países? ¿Qué grupos de pacientes? Recuérdese que T Longreen abandona la dirección de la EMA el próximo 31 de diciembre.

- Peppercorn J, Shapira I, Collyar D, Deshields T, Lin N, Krop I, et al. Ethics of mandatory research biopsy for correlative end points within clinical trials in Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28 (15): 2635-2639.

Se trata de un artículo de reflexión sobre los aspectos éticos de la realización de biopsias tumorales obligatorias en los pacientes que participan en ensayos clínicos (EC) en Oncología. La realización de biopsias tumorales para evaluar aspectos moleculares del tumor que pueden estar relacionados con la respuesta o la resistencia al tratamiento evaluado en el EC es cada vez más frecuente. El Comité de Etica de la Cancer and Leukemia Group B ha elaborado una guía para los EC que requieran la realización de una biopsia que incluye consideraciones éticas y científicas. Los autores del artículo describen los distintos tipos de biopsias en el contexto de los EC (biopsias con o sin un posible beneficio directo para el paciente), analizan las consideraciones éticas sobre la obligatoriedad de las biopsias en los EC, y establecen la necesidad de un diseño adecuado para responder la pregunta que plantea el estudio, la minimización del riesgo de la biopsia para el paciente, y la importancia de asegurarse que los pacientes comprenden bien los requisitos del estudio y su justificación, los riesgos, y las alternativas de tratamiento.

Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*
Pilar Hereu. *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

noticias

Celebrado el XXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica en El Escorial, Madrid (20-22 de octubre de 2010).

En este mes de octubre pasado se celebró en San Lorenzo de El Escorial (Madrid) el XXIII Congreso de la SEFC contando como organizador del evento el servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

En los tres días del programa oficial destacaron la organización de 3 mesas de ponencias sobre temas de gran actualidad e interés general como la publicidad y el uso de medicamentos, el uso de medicamentos en psiquiatría infantil y el proceso de evaluación y selección de nuevos medicamentos por parte del SNS. Además se efectuaron 20 comunicaciones orales y 56 comunicaciones en forma de pósters.

Desde *ICB Digital* la felicitación más sincera a los organizadores y participantes en el congreso de la SEFC de este año por su magnífico programa y ejecución.



foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Moderadora: Mónica Saldaña y Cándido Hernández

monicasaldanavalderas@yahoo.es

cahelo01@yahoo.es

próximo número

n° 68
noviembre-diciembre de 2010
